Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 46 del 25 febbraio 1998 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 25 febbraio 1998** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 32

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 13 febbraio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale per uso umano KARVEA - Irbesartan. (Decreto UAC/C n. 24).

DECRETO MINISTERIALE 13 febbraio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale per uso umano APROVEL - Irbesartan. (Decreto UAC/C n. 25).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 13 febbraio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale KARVEA - Irbesartan. (Decreto UAC/C n. 24).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/97/049/001 - 28 cpr da 75 mg;
EU/1/97/049/002 - 56 cpr da 75 mg;
EU/1/97/049/003 - 98 cpr da 75 mg;
EU/1/97/049/004 - 28 cpr da 150 mg;
EU/1/97/049/005 - 56 cpr da 150 mg;
EU/1/97/049/006 - 98 cpr da 150 mg;
EU/1/97/049/007 - 28 cpr da 300 mg;
EU/1/97/049/008 - 56 cpr da 300 mg;
EU/1/97/049/009 - 98 cpr da 300 mg.
Titolare A.I.C.: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (Regno Unito).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
RAPPORTI INTERNAZIONALI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto ministeriale 29 luglio 1997;

Vista la decisione della Commissione europea del 27 agosto 1997, n. C (97) 2754 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano «Karvea - Irbesartan» notificata alla Repubblica italiana il 29 agosto 1997 e pervenuta a questa Amministrazione il 25 settembre 1997;

Vista la domanda del 29 settembre 1997 con la quale la ditta chiede la classificazione ai fini della rimborsabilità delle seguenti confezioni:

28 cpr. 75 mg;
28 cpr. 150 mg;
28 cpr. 300 mg;

e la classificazione in classe «C» per le restanti confezioni.

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE»;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993 n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1 comma 41 della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco in data 3 dicembre 1997 registrato alla Corte dei conti il 16 gennaio 1998 reg. 1, foglio 5, recante «Aggiornamento delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 e successive modifiche» concernente la riclassificazione dei medicinali con il quale viene istituita la nota 73: «Principi attivi: Losartan e Valsartan classe A) limitatamente ai pazienti che devono sospendere il trattamento con un ACE-I a causa di una tosse persistente»;

Visto il parere espresso in data 22 dicembre 1997 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica la specialità KARVEA - Irbesartan nelle confezioni 28 compresse da 150 mg e 28 compresse da 300 mg in classe «A» ed estende al principio attivo Irbesartan le limitazioni previste dalla predetta nota 73;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale Karvea, debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale KARVEA - Irbesartan nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

28 cpr da 75 mg n. 033263017/E (in base 10) 0ZR3F9 (in base 32);
56 cpr da 75 mg n. 033263029/E (in base 10) 0ZR3FP (in base 32);
98 cpr da 75 mg n. 033263031/E (in base 10) 0ZR3FR (in base 32);
28 cpr da 150 mg n. 033263043/E (in base 10) 0ZR3G3 (in base 32);
56 cpr da 150 mg n. 033263056/E (in base 10) 0ZR3GJ (in base 32);
98 cpr da 150 mg n. 033263068/E (in base 10) 0ZR3GW (in base 32);
28 cpr da 300 mg n. 033263070/E (in base 10) 0ZR3GY (in base 32);
56 cpr da 300 mg n. 033263082/E (in base 10) 0ZR3HB (in base 32);
98 cpr da 300 mg n. 033263094/E (in base 10) 0ZR3HQ (in base 32).

Titolare A.I.C.: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (Regno Unito).

Art. 2.

La specialità medicinale KARVEA - Irbesartan nelle confezioni:

28 compresse 150 mg n. 033263043/E (in base 10) 0ZR3G3 (in base 32) è classificata in classe «A» con nota 73. citata in premessa, al prezzo ex factory di L. 32.500;

28 compresse 300 mg n. 033263070/E (in base 10) 0ZR3GY (in base 32) è classificata in classe «A» con nota 73, citata in premessa, al prezzo ex factory di L. 43.875.

Il prezzo della confezione da 300 mg dovrà essere rivisto entro 12 mesi qualora il suo fatturato dovesse superare il 15% del fatturato globale dell'Irbesartan.

Art. 3.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione per i farmaci autorizzati secondo la procedura europea centralizzata di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse è il seguente:

28 compresse 150 mg n. 033263043/E (in base 10) 0ZR3G3 (in base 32), prezzo al pubblico L. 53.600;
28 compresse 300 mg n. 033263070/E (in base 10) 0ZR3GY (in base 32), prezzo al pubblico L. 72.400.

Art. 4.

La specialità medicinale KARVEA nelle seguenti confezioni:

28 cpr da 75 mg; 56 cpr da 75 mg; 98 cpr da 75 mg; 56 cpr da 150 mg; 98 cpr da 150 mg; 56 cpr da 300 mg; 98 cpr da 300 mg;
è classificata in classe «C».

Art. 5.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 6.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Bristol-Myers Squibb S.p.A, rappresentante per l'Italia della società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 13 febbraio 1998

Il dirigente: De Rose

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Karvea 75 mg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 75 mg di irbesartan

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Da bianco a quasi bianco, biconvesse, di forma ovale con un cuore impresso su un lato ed il numero 2771 su l'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Karvea alla dose di 150 una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg/die, il dosaggio di Karvea può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi. In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Karvea (vedi § 4.5).

Soggetti con insufficienza renale: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi.

Soggetti con volemia ridotta: la volemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di Karvea.

Soggetti con insufficienza epatica: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica severa.

Pazienti anziani: sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non è necessario l'aggiustamento della dose.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di Karvea nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso ogni componente del prodotto (vedi § 6.1).
Gravidanza e allattamento (vedi § 4.6).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Riduzione della volemia: nei pazienti volume o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose.
In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Karvea.

Ipertensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, e trattati con farmaci che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Karvea, un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Karvea viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Karvea a pazienti con trapianto renale recente.

Iperkaliemia: durante il trattamento con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone si puo verificare iperkaliemia, specialmente nei pazienti con insufficienza renale e/o scompenso cardiaco. Nonostante ciò non sia documentato con Karvea, si raccomanda, nei pazienti a rischio, un adeguato monitoraggio del potassio sierico (vedi § 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Karvea non è raccomandato.

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. soggetti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che interessano tale sistema è stato associato alla comparsa di episodi di ipotensione acuta, azotemia elevata, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, questi effetti non sono stati documentati con Karvea. Come per qualsiasi agente antipertensivo, un eccessivo calo della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può determinare un infarto miocardico o un ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque Karvea e stato somministrato senza problemi in combinazione con altri farmaci antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Karvea (vedi § 4.4).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza sull'uso di altri farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri farmaci che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio (vedi § 4.4).

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nonostante ciò non sia stato documentato con Karvea, la possibilità di un effetto simile non può essere esclusa e si raccomanda, durante l'uso in associazione, un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Ulteriori informazioni sulle interazioni farmacologiche: in volontari sani maschi, la farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica dell'irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da *CYP*2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. E' improbabile che l'inibizione della glucuronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (*CYP*2C9 substrato) e nifedipina (*CYP*2C9 inibitore). In ogni caso, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica dell'irbesartan non e influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 quali la rifampicina sulla farmacocinetica dell'irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450 *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Karvea è controindicato in gravidanza.
Sebbene non vi siano esperienze con Karvea in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad ACE-Inibitori somministrati alle donne durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è stata associata a lesioni o morte del feto.
Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, Karvea non deve essere somministrato durante la gravidanza. Se durante la terapia si inizia una gravidanza, Karvea deve essere sospeso appena possibile (vedi § 4.3).

Allattamento: Karvea è controindicato durante l'allattamento. Non è noto se l'irbesartan venga escreto nel latte umano. Iirbesartan è escreto nel latte materno dei ratti (vedi § 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

L'influenza di irbesartan sull'abilità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata; ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è difficile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che vertigini o stanchezza possono occasionalmente verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati rilevati in corso di terapia con Karvea sono solitamente lievi e transitori.

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con il farmaco è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo. Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono stati meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan che per quelli trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non e dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Gli eventi clinici avversi: attribuibili o meno alla terapia, verificatisi nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con Karvea in studi controllati verso placebo, sono riportati nella tabella seguente

Evento avverso	% dei pazienti Irbesartan Monoterapia N = 1965	Placebo N = 641
Infezioni respiratorie[a]	18,4	18,6
Cefalea	12,3	16,7*
Dolore muscoloscheletrico[b]	7,3	8,4
Vertigini	4,9	5,0
Fatica	4,3	3,7
Diarrea	3,1	2,2
Tosse	2,8	2,7
Nausea/vomito	2,1	2,8
Trauma muscoloscheletrico	1,9*	0,5
Dolore toracico	1,8	1,7
Dispepsia/bruciore di stomaco	1,7	1,1
Edema	1,5	2,3
Dolore addominale	1,4	2,0
Rash	1,3	2,0
Tachicardia	1,2	0,9
Ansia/nervosismo	1,1	0,9
Infezioni delle vie urinarie (UTI)	1,1	1,4

[a] Include le infezioni delle vie respiratorie superiori, anormalità dei seni paranasali, influenza, faringite e rinite.
[b] Include dolore muscoloscheletrico e dolore muscoloscheletrico persistente e mialgia.
* Indica una differenza statisticamente significativa tra i gruppi ($p < 0,05$).

Gli eventi avversi si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con placebo e irbesartan ad eccezione della cefalea, del trauma muscoloscheletrico e dell'arrossamento. La cefalea si è verificata significativamente più spesso nel gruppo placebo. Traumi muscoloscheletrici di tipi e cause diversi si sono verificati con una incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan; tutti i traumi muscoloscheletrici riportati sono stati considerati dagli investigatori come non correlati all'irbesartan. Arrossamento si è verificato nello 0,6% dei pazienti trattati con irbesartan e in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La comparsa di arrossamento non è stata correlata con la dose, non si è associata ad altri eventi clinici e la relazione con la terapia con irbesartan è sconosciuta. In più di 5.500 soggetti trattati con irbesartan negli studi clinici non è mai stato riportato alcun caso di angioedema.

Negli studi clinici controllati non si sono verificati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri dei test di laboratorio. Sebbene un significativo incremento nei livelli plasmatici di creatininchinasi si sia verificato più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan (1,7% vs 0,7% nei pazienti trattati con placebo), nessuno di tali incrementi è stato classificato come grave, nessuno ha determinato l'interruzione del farmaco o è stato associato con eventi muscoloscheletrici clinicamente riscontrabili. Non è necessario alcun monitoraggio particolare dei parametri di laboratorio per i pazienti con ipertensione arteriosa essenziale che assumono Karvea, quando la funzione renale è normale (vedi § 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenuti essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Karvea. Il paziente dovrà essere strettamente monitorato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo.
Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09C A

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori di tipo AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II (AT_1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi II), un enzima che genera angiotensina II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa lasciando sostanzialmente inalterata la frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del farmaco), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente di valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24 ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% rispetto al corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva per 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di farmaco in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di Karvea è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del farmaco la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di Karvea non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera notoriamente hanno una risposta inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es.: 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata e attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicuronoconiugazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glicuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene preferenzialmente ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima *CYP*2C9. L'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionaleÈ stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita ne' nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi). hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte (≥ 500 mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstizile, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) furono indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del farmaco che comporta una diminuita perfusione renale. Inotre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti ≥ 250 mg/kg/die, nei macachi ≥ 10 mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non appare avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di Karvea sono confezionate in astucci contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Karvea 150 mg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Da bianco a quasi bianco, biconvesse, di forma ovale con un cuore impresso su un lato ed il numero 2772 su l'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Karvea alla dose di 150 una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg/die, il dosaggio di Karvea può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi. In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Karvea (vedi § 4.5).

Soggetti con insufficienza renale: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi.

Soggetti con volemia ridotta: la volemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di irbesartan.

Soggetti con insufficienza epatica: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica severa.

Pazienti anziani: sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non è necessario l'aggiustamento della dose.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di Karvea nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso ogni componente del prodotto (vedi § 6.1).
Gravidanza e allattamento (vedi § 4.6).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Riduzione della volemia: nei pazienti volume o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose.
In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Karvea.

Ipertensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, e trattati con farmaci che agiscono a livello del sistema reninaangiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Karvea, un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Karvea viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Karvea a pazienti con trapianto renale recente.

Iperkaliemia: durante il trattamento con altri farmaci che agiscono sul sistema reninaangiotensina-aldosterone si puo verificare iperkaliemia, specialmente nei pazienti con insufficienza renale e/o scompenso cardiaco. Nonostante ciò non sia documentato con Karvea, si raccomanda, nei pazienti a rischio, un adeguato monitoraggio del potassio sierico (vedi § 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Karvea non è raccomandato.

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. soggetti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che interessano tale sistema è stato associato alla comparsa di episodi di ipotensione acuta, azotemia elevata, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, questi effetti non sono stati documentati con Karvea.
Come per qualsiasi agente antipertensivo, un eccessivo calo della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica puo determinare un infarto miocardico o un ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque Karvea e stato somministrato senza problemi in combinazione con altri farmaci antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Karvea (vedi § 4.4).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza sull'uso di altri farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri farmaci che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio (vedi § 4.4).

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nonostante ciò non sia stato documentato con Karvea, la possibilità di un

effetto simile non può essere esclusa e si raccomanda, durante l'uso in associazione, un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Ulteriori informazioni sulle interazioni farmacologiche: in volontari sani maschi, la farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica dell'irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da *CYP*2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. E' improbabile che l'inibizione della glucuronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (*CYP*2C9 substrato) e nifedipina (*CYP*2C9 inibitore). In ogni caso, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica dell'irbesartan non è influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 quali la rifampicina sulla farmacocinetica dell'irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450 *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Karvea è controindicato in gravidanza.
Sebbene non vi siano esperienze con Karvea in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad ACE-Inibitori somministrati alle donne durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è stata associata a lesioni o morte del feto.
Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, Karvea non deve essere somministrato durante la gravidanza. Se durante la terapia si inizia una gravidanza, Karvea deve essere sospeso appena possibile (vedi § 4.3).

Allattamento: Karvea è controindicato durante l'allattamento. Non è noto se l'irbesartan venga escreto nel latte umano. Iirbesartan è escreto nel latte materno dei ratti (vedi § 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

L'influenza di irbesartan sull'abilità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata; ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è difficile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che vertigini o stanchezza possono occasionalmente verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati rilevati in corso di terapia con Karvea sono solitamente lievi e transitori.

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con il farmaco è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo. Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono stati meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan che per quelli trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non e dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Gli eventi clinici avversi: attribuibili o meno alla terapia, verificatisi nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con Karvea in studi controllati verso placebo, sono riportati nella tabella seguente

Evento avverso	% dei pazienti **Irbesartan Monoterapia** N = 1965	 **Placebo** N = 641
Infezioni respiratorie[a]	18,4	18,6
Cefalea	12,3	16,7*
Dolore muscoloscheletrico[b]	7,3	8,4
Vertigini	4,9	5,0
Fatica	4,3	3,7
Diarrea	3,1	2,2
Tosse	2,8	2,7
Nausea/vomito	2,1	2,8
Trauma muscoloscheletrico	1,9*	0,5
Dolore toracico	1,8	1,7
Dispepsia/bruciore di stomaco	1,7	1,1
Edema	1,5	2,3
Dolore addominale	1,4	2,0
Rash	1,3	2,0
Tachicardia	1,2	0,9
Ansia/nervosismo	1,1	0,9
Infezioni delle vie urinarie (UTI)	1,1	1,4

[a] Include le infezioni delle vie respiratorie superiori, anormalità dei seni paranasali, influenza, faringite e rinite.
[b] Include dolore muscoloscheletrico e dolore muscoloscheletrico persistente e mialgia.
* Indica una differenza statisticamente significativa tra i gruppi ($p < 0,05$).

Gli eventi avversi si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con placebo e irbesartan ad eccezione della cefalea, del trauma muscoloscheletrico e dell'arrossamento. La cefalea si è verificata significativamente più spesso nel gruppo placebo. Traumi muscoloscheletrici di tipi e cause diversi si sono verificati con una incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan; tutti i traumi muscoloscheletrici riportati sono stati considerati dagli investigatori come non correlati all'irbesartan. Arrossamento si è verificato nello 0,6% dei pazienti trattati con irbesartan e in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La comparsa di arrossamento non è stata correlata con la dose, non si è associata ad altri eventi clinici e la relazione con la terapia con irbesartan è sconosciuta. In più di 5.500 soggetti trattati con irbesartan negli studi clinici non e mai stato riportato alcun caso di angioedema.

Negli studi clinici controllati non si sono verificati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri dei test di laboratorio. Sebbene un significativo incremento nei livelli plasmatici di creatininchinasi si sia verificato più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan (1,7% vs 0,7% nei pazienti trattati con placebo), nessuno di tali incrementi è stato classificato come grave, nessuno ha determinato l'interruzione del farmaco o e stato associato con eventi muscoloscheletrici clinicamente riscontrabili. Non è necessario alcun monitoraggio particolare dei parametri di laboratorio per i pazienti con ipertensione arteriosa essenziale che assumono Karvea, quando la funzione renale è normale (vedi § 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenuti essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Karvea. Il paziente dovrà essere strettamente monitorato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo.
Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09C A

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori di tipo AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II (AT_1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi II), un enzima che genera angiotensina II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa lasciando sostanzialmente inalterata la frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del farmaco), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente di valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24 ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% rispetto al corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva per 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di farmaco in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di Karvea è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del farmaco la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di Karvea non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera notoriamente hanno una risposta inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es.: 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicuronoconiugazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glicuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene preferenzialmente ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima *CYP*2C9. L'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionaleÈ stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan e di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita ne' nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte (≥ 500 mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstizile, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) furono indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del farmaco che comporta una diminuita perfusione renale. Inotre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti ≥ 250 mg/kg/die, nei macachi ≥ 10 mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non appare avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di Karvea sono confezionate in astucci contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Karvea 300 mg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Da bianco a quasi bianco, biconvesse, di forma ovale con un cuore impresso su un lato ed il numero 2773 su l'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Karvea alla dose di 150 una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg/die, il dosaggio di Karvea può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi. In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Karvea (vedi § 4.5).

Soggetti con insufficienza renale: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi.

Soggetti con volemia ridotta: la volemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di irbesartan.

Soggetti con insufficienza epatica: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica severa.

Pazienti anziani: sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non e necessario l'aggiustamento della dose.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di Karvea nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso ogni componente del prodotto (vedi § 6.1).
Gravidanza e allattamento (vedi § 4.6).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Riduzione della volemia: nei pazienti volume o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose.
In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Karvea.

Ipertensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, e trattati con farmaci che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Karvea, un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Karvea viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Karvea a pazienti con trapianto renale recente.

Iperkaliemia: durante il trattamento con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone si puo verificare iperkaliemia, specialmente nei pazienti con insufficienza renale e/o scompenso cardiaco. Nonostante ciò non sia documentato con Karvea, si raccomanda, nei pazienti a rischio, un adeguato monitoraggio del potassio sierico (vedi § 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Karvea non è raccomandato.

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. soggetti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che interessano tale sistema è stato associato alla comparsa di episodi di ipotensione acuta, azotemia elevata, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, questi effetti non sono stati documentati con Karvea. Come per qualsiasi agente antipertensivo, un eccessivo calo della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può determinare un infarto miocardico o un ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque Karvea e stato somministrato senza problemi in combinazione con altri farmaci antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Karvea(vedi § 4.4).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza sull'uso di altri farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri farmaci che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio (vedi § 4.4).

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nonostante ciò non sia stato documentato con Karvea, la possibilità di un

effetto simile non può essere esclusa e si raccomanda, durante l'uso in associazione, un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Ulteriori informazioni sulle interazioni farmacologiche: in volontari sani maschi, la farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica dell'irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da *CYP*2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. E' improbabile che l'inibizione della glucuronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (*CYP*2C9 substrato) e nifedipina (*CYP*2C9 inibitore). In ogni caso, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica dell'irbesartan non e influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 quali la rifampicina sulla farmacocinetica dell'irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450 *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Karvea è controindicato in gravidanza.
Sebbene non vi siano esperienze con Karvea in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad ACE-Inibitori somministrati alle donne durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è stata associata a lesioni o morte del feto.
Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, Karvea non deve essere somministrato durante la gravidanza. Se durante la terapia si inizia una gravidanza, Karvea deve essere sospeso appena possibile (vedi § 4.3).

Allattamento: Karvea è controindicato durante l'allattamento. Non è noto se l'irbesartan venga escreto nel latte umano. Iirbesartan è escreto nel latte materno dei ratti (vedi § 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

L'influenza di irbesartan sull'abilità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata; ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è difficile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che vertigini o stanchezza possono occasionalmente verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati rilevati in corso di terapia con Karvea sono solitamente lievi e transitori.

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con il farmaco è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo. Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono stati meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan che per quelli trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non e dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Gli eventi clinici avversi: attribuibili o meno alla terapia, verificatisi nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con Karvea in studi controllati verso placebo, sono riportati nella tabella seguente

	% dei pazienti	
	Irbesartan	**Placebo**
Evento avverso	**Monoterapia**	
	N = 1965	N = 641
Infezioni respiratorie[a]	18,4	18,6
Cefalea	12,3	16,7*
Dolore muscoloscheletrico[b]	7,3	8,4
Vertigini	4,9	5,0
Fatica	4,3	3,7
Diarrea	3,1	2,2
Tosse	2,8	2,7
Nausea/vomito	2,1	2,8
Trauma muscoloscheletrico	1,9*	0,5
Dolore toracico	1,8	1,7
Dispepsia/bruciore di stomaco	1,7	1,1
Edema	1,5	2,3
Dolore addominale	1,4	2,0
Rash	1,3	2,0
Tachicardia	1,2	0,9
Ansia/nervosismo	1,1	0,9
Infezioni delle vie urinarie (UTI)	1,1	1,4

[a] Include le infezioni delle vie respiratorie superiori, anormalità dei seni paranasali, influenza, faringite e rinite.
[b] Include dolore muscoloscheletrico e dolore muscoloscheletrico persistente e mialgia.
* Indica una differenza statisticamente significativa tra i gruppi ($p < 0,05$).

Gli eventi avversi si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con placebo e irbesartan ad eccezione della cefalea, del trauma muscoloscheletrico e dell'arrossamento. La cefalea si è verificata significativamente più spesso nel gruppo placebo. Traumi muscoloscheletrici di tipi e cause diversi si sono verificati con una incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan; tutti i traumi muscoloscheletrici riportati sono stati considerati dagli investigatori come non correlati all'irbesartan. Arrossamento si è verificato nello 0,6% dei pazienti trattati con irbesartan e in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La comparsa di arrossamento non è stata correlata con la dose, non si è associata ad altri eventi clinici e la relazione con la terapia con irbesartan è sconosciuta. In più di 5.500 soggetti trattati con irbesartan negli studi clinici non è mai stato riportato alcun caso di angioedema.

Negli studi clinici controllati non si sono verificati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri dei test di laboratorio. Sebbene un significativo incremento nei livelli plasmatici di creatininchinasi si sia verificato più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan (1,7% vs 0,7% nei pazienti trattati con placebo), nessuno di tali incrementi è stato classificato come grave, nessuno ha determinato l'interruzione del farmaco o è stato associato con eventi muscoloscheletrici clinicamente riscontrabili. Non è necessario alcun monitoraggio particolare dei parametri di laboratorio per i pazienti con ipertensione arteriosa essenziale che assumono Karvea, quando la funzione renale è normale (vedi § 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenuti essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Karvea. Il paziente dovrà essere strettamente monitorato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo.
Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09C A

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori di tipo AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II (AT_1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi II), un enzima che genera angiotensina II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa lasciando sostanzialmente inalterata la frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del farmaco), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente di valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24 ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% rispetto al corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva per 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di farmaco in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di Karvea è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del farmaco la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di Karvea non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera notoriamente hanno una risposta inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es.: 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata e attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicuronoconiugazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glicuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene preferenzialmente ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima *CYP*2C9. L'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionaleÈ stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita ne' nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte (≥ 500 mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstizile, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) furono indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del farmaco che comporta una diminuita perfusione renale. Inotre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti ≥ 250 mg/kg/die, nei macachi ≥ 10 mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non appare avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di Karvea sono confezionate in astucci contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo
Sanofi Winthorp Industries, 1 rue de la Vierge, 33440, Ambares, Francia.
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 8 gennaio 1996 dall'Agence du Médicament (143-147 Boulevard Anatole France, 93200 Saint Denis).

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Testo confezionamento esterno

Karvea 75 mg
Irbesartan

28 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 75 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Karvea 75 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Karvea 75 mg
Irbesartan

56 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 75 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Karvea 75 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Karvea 75 mg
Irbesartan

98 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 75 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Karvea 75 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Karvea 150 mg
Irbesartan

28 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 150 mg di irbesartan. sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Karvea 150 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Karvea 150 mg
Irbesartan

56 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 150 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Karvea 150 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Karvea 150 mg
Irbesartan

98 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 150 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Karvea 150 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Karvea 300 mg
Irbesartan

28 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 300 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Karvea 300 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Karvea 300 mg
Irbesartan

56 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 300 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Karvea 300 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Karvea 300 mg
Irbesartan

98 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 300 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Karvea 300 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Karvea da 75 mg compresse
Irbesartan

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Il suo medico ha prescritto questo medicinale per Lei. Non lo dia ad altre persone. Questo foglio contiene un riassunto delle informazioni riguardanti il suo medicinale. Se ha delle domande o desidera maggiori informazioni, chieda al suo medico o al farmacista. Conservi questo foglio, potrebbe aver bisogno di rileggerlo.

COMPOSIZIONE

Il principio attivo di Karvea compresse è l'irbesartan. Ogni compressa contiene 75 mg di irbesartan.
Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Karvea 75 mg compresse è disponibile in confezioni da 28, 56 e 98 compresse.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

Karvea appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. L'angiotensina II è una sostanza prodotta dall'organismo che si lega ai recettori dei vasi sanguigni causandone la costrizione.
Ciò si traduce in un aumento della pressione arteriosa. Karvea impedisce che l'angiotensina II si leghi a questi recettori, permettendo che i vasi sanguigni si dilatino e che la pressione sanguigna si riduca.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

PRODUTTORE

Sanofi Winthrop Industries, 1, rue de la Vierge, 33440 Ambares, Francia.

QUANDO DEVE ESSERE IMPIEGATO Karvea

Karvea viene usato per trattare livelli elevati di pressione arteriosa (ipertensione arteriosa).
Il suo medico curante le ha misurato la pressione arteriosa e l'ha trovata superiore ai limiti della norma rispetto alla sua età.
L'ipertensione, se non trattata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi quali il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi ciò può provocare infarto cardiaco, scompenso cardiaco, insufficienza renale, ictus cerebrale o cecità. Generalmente l'ipertensione non provoca altri sintomi prima che il danno si sia verificato. Quindi è necessario misurare la pressione arteriosa per verificare se è o no nei limiti della norma.
L'ipertensione arteriosa può essere trattata e controllata con farmaci come Karvea. Il medico può anche raccomandarle di modificare il suo stile di vita per far sì che la sua pressione arteriosa si riduca (perdendo peso, evitando di fumare, riducendo il consumo di alcoolici e riducendo il sale nella dieta). Potrebbe anche indicarle di praticare una regolare e moderata (non intensa) attività fisica come camminare e nuotare.

Karvea NON DEVE ESSERE ASSUNTO

- in caso di gravidanza accertata o presunta;
- in caso di previsione di gravidanza;
- in caso di allattamento al seno;
- in caso di allergia ad uno dei componenti (vedi "Composizione").

Karvea non deve essere somministrato ai bambini.

Se una delle condizioni sovraindicate si applica al suo caso, informi il suo medico o il farmacista e chieda il loro parere.

ULTERIORI INFORMAZIONI DA CONOSCERE PRIMA DELL'USO DI Karvea

Ci sono alcune affezioni che Lei può avere o aver avuto che richiedono una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di Karvea. Quindi prima di iniziare il trattamento con questo farmaco, è necessario che informi il suo medico qualora soffra di:
- frequenti episodi di vomito o diarrea;
- patologie renali;
- patologie cardiache

Qualora stia per subire un intervento chirurgico o ricevere anestetici è necessario che informi il medico di essere in terapia con Karvea.

È POSSIBILE ASSUMERE Karvea INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Lei deve aver informato il suo medico curante di tutti gli altri farmaci che sta prendendo, compresi quelli che non necessitano di prescrizione medica.
Karvea di solito non interagisce con gli altri farmaci. A scopo precauzionale è tuttavia opportuno eseguire esami del sangue qualora lei stia assumendo integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio (come alcuni diuretici) o farmaci contenenti litio.

È POSSIBILE ASSUMERE Karvea IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

Karvea non deve essere assunto durante la gravidanza o durante l'allattamento al seno ("vedi Karvea non deve essere assunto").

E POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO Karvea?

E difficile che Karvea influenzi la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi durante il trattamento per la cura della pressione arteriosa elevata vertigini o stanchezza. Se ciò si verificasse, deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO SI DEVE ASSUMERE Karvea?

Le compresse devono essere assunte regolarmente come da istruzioni del medico. Il trattamento di solito inizia con 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa. L'effetto antipertensivo massimo del farmaco dovrebbe essere raggiunto 4 - 6 settimane dopo l'inizio della terapia.
Il medico curante può decidere di impiegare dosi più basse, specialmente all'inizio del trattamento, in particolari pazienti come quelli in emodialisi, o in pazienti con più di 75 anni di età.

Karvea può essere assunto lontano o in concomitanza con i pasti; si consiglia comunque di assumere il farmaco ogni giorno alla stessa ora con un po' d'acqua. Il trattamento deve essere continuato finché il medico curante lo ritiene necessario.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Qualora dimenticasse per una volta di assumere la sua compressa di Karvea continui la terapia assumendo il giorno seguente la compressa come prescritto. In nessun caso dovrà raddoppiare la dose di farmaco per tentare di compensare una mancata assunzione.

SOVRADOSAGGIO

Se dovesse assumere per errore un numero eccessivo di compresse, o un bambino ne ingoiasse qualcuna, sarà necessario avvertire immediatamente il medico curante.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti i farmaci possono dare luogo a effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati rilevati con Karvea sono in genere rari e comunque di natura temporanea. Sono generalmente lievi e normalmente non richiedono l'interruzione della terapia. In caso di insorgenza di qualsiasi altro effetto indesiderato, è necessario che informi immediatamente il medico curante o il farmacista e ne chieda il parere.

Negli studi clinici, solo danni minori, più verosimilmente correlati all'attività fisica (traumi muscolari o alle articolazioni), e in rare occasioni arrossamento, sono stati riportati più spesso da pazienti in terapia con Karvea in confronto a pazienti che assumevano placebo (compresse di zucchero).
Non è sicuro che questi fossero dovuti al farmaco. Sintomi o sensazioni più spesso rilevati dai pazienti durante il trattamento con Karvea o placebo includono: infezioni respiratorie (raffreddore ed influenza), dolore persistente e dolore (come mal di testa e dolore muscolare persistente) e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso da pazienti in terapia con Karvea in confronto a pazienti che assumevano placebo.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI Karvea?

Tenere tutti i farmaci fuori della portata dei bambini.
Le compresse di Karvea devono essere conservate in luogo asciutto e a temperatura inferiore a 30 °C. Evitare quindi di tenere la confezione in prossimità di caloriferi, davanzali di finestra o in un luogo umido.
Il farmaco non deve mai essere utilizzato oltre la "Data di Scadenza" chiaramente indicata sia sulla confezione che sul blister. Estrarre le compresse dal blister soltanto al momento di utilizzarle.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi ulteriore informazione riguardo a questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België

Bristol-Myers Squibb
Riverside Business Park
Bld. International, 55
1070 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Jægersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

ΕΛΛΑΔΑ

Bristol-Myers Squibb
11° χλμ Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Αττικής
Τηλ: 30 1 281 33 90

España

Bristol-Myers
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel: 34 1 456 5300

France

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense
Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Luxembourg

voir Belgique
siehe Belgien

Nederland

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Osterreich

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Portugal

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonte
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440 70 00

Suomi

Bristol-Myers Squibb
Valkjärventie 2
02130 Espoo
Puh: 358 9 435 77 300

Sverige

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

Storbritannien

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel: 44 181 754 37 40

Karvea da 150 mg compresse
Irbesartan

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Il suo medico ha prescritto questo medicinale per Lei. Non lo dia ad altre persone. Questo foglio contiene un riassunto delle informazioni riguardanti il suo medicinale. Se ha delle domande o desidera maggiori informazioni, chieda al suo medico o al farmacista. Conservi questo foglio, potrebbe aver bisogno di rileggerlo.

COMPOSIZIONE

Il principio attivo di Karvea compresse è l'irbesartan. Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan.
Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Karvea 150 mg compresse è disponibile in confezioni da 28, 56 e 98 compresse.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

Karvea appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. L'angiotensina II è una sostanza prodotta dall'organismo che si lega ai recettori dei vasi sanguigni causandone la costrizione.
Ciò si traduce in un aumento della pressione arteriosa. Karvea impedisce che l'angiotensina II si leghi a questi recettori, permettendo che i vasi sanguigni si dilatino e che la pressione sanguigna si riduca.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

PRODUTTORE

Sanofi Winthrop Industries, 1, rue de la Vierge, 33440 Ambares, Francia.

QUANDO DEVE ESSERE IMPIEGATO Karvea

Karvea viene usato per trattare livelli elevati di pressione arteriosa (ipertensione arteriosa).
Il suo medico curante le ha misurato la pressione arteriosa e l'ha trovata superiore ai limiti della norma rispetto alla sua età.
L'ipertensione, se non trattata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi quali il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi ciò può provocare infarto cardiaco, scompenso cardiaco, insufficienza renale, ictus cerebrale o cecità. Generalmente l'ipertensione non provoca altri sintomi prima che il danno si sia verificato. Quindi è necessario misurare la pressione arteriosa per verificare se è o no nei limiti della norma.
L'ipertensione arteriosa può essere trattata e controllata con farmaci come Karvea. Il medico può anche raccomandarle di modificare il suo stile di vita per far sì che la sua pressione arteriosa si riduca (perdendo peso, evitando di fumare, riducendo il consumo di alcoolici e riducendo il sale nella dieta). Potrebbe anche indicarle di praticare una regolare e moderata (non intensa) attività fisica come camminare e nuotare.

Karvea NON DEVE ESSERE ASSUNTO

- in caso di gravidanza accertata o presunta;
- in caso di previsione di gravidanza;

- in caso di allattamento al seno;
- in caso di allergia ad uno dei componenti (vedi "Composizione").

Karvea non deve essere somministrato ai bambini.

Se una delle condizioni sovraindicate si applica al suo caso, informi il suo medico o il farmacista e chieda il loro parere.

ULTERIORI INFORMAZIONI DA CONOSCERE PRIMA DELL'USO DI Karvea

Ci sono alcune affezioni che Lei può avere o aver avuto che richiedono una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di Karvea. Quindi prima di iniziare il trattamento con questo farmaco, è necessario che informi il suo medico qualora soffra di:
- frequenti episodi di vomito o diarrea;
- patologie renali;
- patologie cardiache

Qualora stia per subire un intervento chirurgico o ricevere anestetici è necessario che informi il medico di essere in terapia con Karvea.

E POSSIBILE ASSUMERE Karvea INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Lei deve aver informato il suo medico curante di tutti gli altri farmaci che sta prendendo, compresi quelli che non necessitano di prescrizione medica.
Karvea di solito non interagisce con gli altri farmaci. A scopo precauzionale è tuttavia opportuno eseguire esami del sangue qualora lei stia assumendo integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio (come alcuni diuretici) o farmaci contenenti litio.

E POSSIBILE ASSUMERE Karvea IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

Karvea non deve essere assunto durante la gravidanza o durante l'allattamento al seno ("vedi Karvea non deve essere assunto").

E POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO Karvea?

E difficile che Karvea influenzi la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi durante il trattamento per la cura della pressione arteriosa elevata vertigini o stanchezza. Se ciò si verificasse, deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO SI DEVE ASSUMERE Karvea?

Le compresse devono essere assunte regolarmente come da istruzioni del medico. Il trattamento di solito inizia con 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa. L'effetto antipertensivo massimo del farmaco dovrebbe essere raggiunto 4 - 6 settimane dopo l'inizio della terapia.
Il medico curante può decidere di impiegare dosi più basse, specialmente all'inizio del trattamento, in particolari pazienti come quelli in emodialisi, o in pazienti con più di 75 anni di età.

Karvea può essere assunto lontano o in concomitanza con i pasti; si consiglia comunque di assumere il farmaco ogni giorno alla stessa ora con un po' d'acqua. Il trattamento deve essere continuato finché il medico curante lo ritiene necessario.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Qualora dimenticasse per una volta di assumere la sua compressa di Karvea continui la terapia assumendo il giorno seguente la compressa come prescritto. In nessun caso dovrà raddoppiare la dose di farmaco per tentare di compensare una mancata assunzione.

SOVRADOSAGGIO

Se dovesse assumere per errore un numero eccessivo di compresse, o un bambino ne ingoiasse qualcuna, sarà necessario avvertire immediatamente il medico curante.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti i farmaci possono dare luogo a effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati rilevati con Karvea sono in genere rari e comunque di natura temporanea. Sono generalmente lievi e normalmente non richiedono l'interruzione della terapia. In caso di insorgenza di qualsiasi altro effetto indesiderato, è necessario che informi immediatamente il medico curante o il farmacista e ne chieda il parere.

Negli studi clinici, solo danni minori, piu verosimilmente correlati all'attività fisica (traumi muscolari o alle articolazioni), e in rare occasioni arrossamento, sono stati riportati più spesso da pazienti in terapia con Karvea in confronto a pazienti che assumevano placebo (compresse di zucchero).
Non è sicuro che questi fossero dovuti al farmaco. Sintomi o sensazioni più spesso rilevati dai pazienti durante il trattamento con Karvea o placebo includono: infezioni respiratorie (raffreddore ed influenza), dolore persistente e dolore (come mal di testa e dolore muscolare persistente) e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso da pazienti in terapia con Karvea in confronto a pazienti che assumevano placebo.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI Karvea?

Tenere tutti i farmaci fuori della portata dei bambini.

Le compresse di Karvea devono essere conservate in luogo asciutto e a temperatura inferiore a 30°C. Evitare quindi di tenere la confezione in prossimità di caloriferi, davanzali di finestra o in un luogo umido.
Il farmaco non deve mai essere utilizzato oltre la "Data di Scadenza" chiaramente indicata sia sulla confezione che sul blister. Estrarre le compresse dal blister soltanto al momento di utilizzarle.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO.

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi ulteriore informazione riguardo a questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België

Bristol-Myers Squibb
Riverside Business Park
Bld. International, 55
1070 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

France

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense
Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Österreich

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Jægersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Ireland

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Portugal

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonte
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440 70 00

Deutschland

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Italia

ıstol-Myers Squibb
ıa Paolo di Dono 73
0142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Suomi

Bristol-Myers Squibb
Valkjärventie 2
02130 Espoo
Puh: 358 9 435 77 300

ΕΛΛΑΔΑ

Bristol-Myers Squibb
11° χλμ Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Αττικής
Τηλ: 30 1 281 33 90

Luxembourg

voir Belgique
siehe Belgien

Sverige

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

España

Bristol-Myers
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel: 34 1 456 5300

Nederland

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Storbritannien

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel: 44 181 754 37 40

Karvea da 300 mg compresse
Irbesartan

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Il suo medico ha prescritto questo medicinale per Lei. Non lo dia ad altre persone. Questo foglio contiene un riassunto delle informazioni riguardanti il suo medicinale. Se ha delle domande o desidera maggiori informazioni, chieda al suo medico o al farmacista. Conservi questo foglio, potrebbe aver bisogno di rileggerlo.

COMPOSIZIONE

Il principio attivo di Karvea compresse è l'irbesartan. Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan.
Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Karvea 300 mg compresse è disponibile in confezioni da 28, 56 e 98 compresse.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

Karvea appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. L'angiotensina II è una sostanza prodotta dall'organismo che si lega ai recettori dei vasi sanguigni causandone la costrizione.
Ciò si traduce in un aumento della pressione arteriosa. Karvea impedisce che l'angiotensina II si leghi a questi recettori, permettendo che i vasi sanguigni si dilatino e che la pressione sanguigna si riduca.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,
Swakeleys House, Milton Road,
Ickenham UB10 8PU, Regno Unito

PRODUTTORE

Sanofi Winthrop Industries, 1, rue de la Vierge, 33440 Ambares, Francia.

QUANDO DEVE ESSERE IMPIEGATO Karvea

Karvea viene usato per trattare livelli elevati di pressione arteriosa (ipertensione arteriosa).
Il suo medico curante le ha misurato la pressione arteriosa e l'ha trovata superiore ai limiti della norma rispetto alla sua età.
L'ipertensione, se non trattata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi quali il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi ciò può provocare infarto cardiaco, scompenso cardiaco, insufficienza renale, ictus cerebrale o cecità. Generalmente l'ipertensione non provoca altri sintomi prima che il danno si sia verificato. Quindi è necessario misurare la pressione arteriosa per verificare se è o no nei limiti della norma.
L'ipertensione arteriosa può essere trattata e controllata con farmaci come Karvea. Il medico può anche raccomandarle di modificare il suo stile di vita per far sì che la sua pressione arteriosa si riduca (perdendo peso, evitando di fumare, riducendo il consumo di alcoolici e riducendo il sale nella dieta). Potrebbe anche indicarle di praticare una regolare e moderata (non intensa) attività fisica come camminare e nuotare.

Karvea NON DEVE ESSERE ASSUNTO

- in caso di gravidanza accertata o presunta;
- in caso di previsione di gravidanza;

- in caso di allattamento al seno;
- in caso di allergia ad uno dei componenti (vedi "Composizione").

Karvea non deve essere somministrato ai bambini.

Se una delle condizioni sovraindicate si applica al suo caso, informi il suo medico o il farmacista e chieda il loro parere.

ULTERIORI INFORMAZIONI DA CONOSCERE PRIMA DELL'USO DI Karvea

Ci sono alcune affezioni che Lei può avere o aver avuto che richiedono una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di Karvea. Quindi prima di iniziare il trattamento con questo farmaco, è necessario che informi il suo medico qualora soffra di:
- frequenti episodi di vomito o diarrea;
- patologie renali;
- patologie cardiache

Qualora stia per subire un intervento chirurgico o ricevere anestetici è necessario che informi il medico di essere in terapia con Karvea.

E POSSIBILE ASSUMERE Karvea INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Lei deve aver informato il suo medico curante di tutti gli altri farmaci che sta prendendo, compresi quelli che non necessitano di prescrizione medica.
Karvea di solito non interagisce con gli altri farmaci. A scopo precauzionale è tuttavia opportuno eseguire esami del sangue qualora lei stia assumendo integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio (come alcuni diuretici) o farmaci contenenti litio.

E POSSIBILE ASSUMERE Karvea IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

Karvea non deve essere assunto durante la gravidanza o durante l'allattamento al seno ("vedi Karvea non deve essere assunto").

E POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO Karvea?

E difficile che Karvea influenzi la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi durante il trattamento per la cura della pressione arteriosa elevata vertigini o stanchezza. Se ciò si verificasse, deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO SI DEVE ASSUMERE Karvea?

Le compresse devono essere assunte regolarmente come da istruzioni del medico. Il trattamento di solito inizia con 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa. L'effetto antipertensivo massimo del farmaco dovrebbe essere raggiunto 4 - 6 settimane dopo l'inizio della terapia.
Il medico curante può decidere di impiegare dosi più basse, specialmente all'inizio del trattamento, in particolari pazienti come quelli in emodialisi, o in pazienti con più di 75 anni di età.

Karvea può essere assunto lontano o in concomitanza con i pasti; si consiglia comunque di assumere il farmaco ogni giorno alla stessa ora con un po' d'acqua. Il trattamento deve essere continuato finché il medico curante lo ritiene necessario.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Qualora dimenticasse per una volta di assumere la sua compressa di Karvea continui la terapia assumendo il giorno seguente la compressa come prescritto. In nessun caso dovrà raddoppiare la dose di farmaco per tentare di compensare una mancata assunzione.

SOVRADOSAGGIO

Se dovesse assumere per errore un numero eccessivo di compresse, o un bambino ne ingoiasse qualcuna, sarà necessario avvertire immediatamente il medico curante.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti i farmaci possono dare luogo a effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati rilevati con Karvea sono in genere rari e comunque di natura temporanea. Sono generalmente lievi e normalmente non richiedono l'interruzione della terapia. In caso di insorgenza di qualsiasi altro effetto indesiderato, è necessario che informi immediatamente il medico curante o il farmacista e ne chieda il parere.

Negli studi clinici, solo danni minori, più verosimilmente correlati all'attività fisica (traumi muscolari o alle articolazioni), e in rare occasioni arrossamento, sono stati riportati più spesso da pazienti in terapia con Karvea in confronto a pazienti che assumevano placebo (compresse di zucchero).
Non è sicuro che questi fossero dovuti al farmaco. Sintomi o sensazioni più spesso rilevati dai pazienti durante il trattamento con Karvea o placebo includono: infezioni respiratorie (raffreddore ed influenza), dolore persistente e dolore (come mal di testa e dolore muscolare persistente) e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso da pazienti in terapia con Karvea in confronto a pazienti che assumevano placebo.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI Karvea?

Tenere tutti i farmaci fuori della portata dei bambini.

Le compresse di Karvea devono essere conservate in luogo asciutto e a temperatura inferiore a 30°C. Evitare quindi di tenere la confezione in prossimità di caloriferi, davanzali di finestra o in un luogo umido.
Il farmaco non deve mai essere utilizzato oltre la "Data di Scadenza" chiaramente indicata sia sulla confezione che sul blister. Estrarre le compresse dal blister soltanto al momento di utilizzarle.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi ulteriore informazione riguardo a questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België

Bristol-Myers Squibb
Riverside Business Park
Bld. International, 55
1070 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

France

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense
Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Österreich

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Jægersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Ireland

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Portugal

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonte
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440 70 00

Deutschland

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Suomi

Bristol-Myers Squibb
Valkjärventie 2
02130 Espoo
Puh: 358 9 435 77 300

ΕΛΛΑΔΑ

Bristol-Myers Squibb
11° χλμ Εθνικής Οδού
Αθηνών - Λαμίας
144 51 Μεταμόρφωση
Αττικής
Τηλ: 30 1 281 33 90

Luxembourg

voir Belgique
siehe Belgien

Sverige

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

España

Bristol-Myers
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel: 34 1 456 5300

Nederland

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Storbritannien

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel: 44 181 754 37 40

98A1284

DECRETO 13 febbraio 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale APROVEL - Irbesartan. (Decreto UAC/C n. 25).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/97/046/001 - 28 cpr da 75 mg;

EU/1/97/046/002 - 56 cpr da 75 mg;

EU/1/97/046/003 - 98 cpr da 75 mg;

EU/1/97/046/004 - 28 cpr da 150 mg;

EU/1/97/046/005 - 56 cpr da 150 mg;

EU/1/97/046/006 - 98 cpr da 150 mg;

EU/1/97/046/007 - 28 cpr da 300 mg;

EU/1/97/046/008 - 56 cpr da 300 mg;

EU/1/97/046/009 - 98 cpr da 300 mg.

Titolare A.I.C.: Sanofi Pharma - Bristol-Myers Squibb S.n.c. (Francia).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
RAPPORTI INTERNAZIONALI DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto ministeriale 29 luglio 1997;

Vista la decisione della Commissione europea del 27 agosto 1997, n. C (97) 2754 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano «Aprovel - Irbesartan», notificata alla Repubblica italiana il 29 agosto 1997 e pervenuta a questa Amministrazione il 25 settembre 1997;

Vista la domanda del 29 settembre 1997 con la quale la ditta chiede la classificazione ai fini della rimborsabilità e la fissazione del prezzo al pubblico delle seguenti confezioni:

28 cpr. 75 mg;

28 cpr. 150 mg;

28 cpr. 300 mg;

e la classificazione in classe «C» per le restanti confezioni.

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE»;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993 n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco in data 3 dicembre 1997 registrato alla Corte dei conti il 16 gennaio 1998 reg. 1, foglio 5, recante «Aggiornamento delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 e successive modifiche» concernente la riclassificazione dei medicinali con il quale viene istituita la nota 73: «Principi attivi: Losartan e Valsartan classe A) limitatamente ai pazienti che devono sospendere il trattamento con un ACE-I a causa di una tosse persistente»;

Visto il parere espresso in data 22 dicembre 1997 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica la specialità APROVEL - Irbesartan nelle confezioni 28 compresse da 150 mg e 28 compresse da 300 mg in classe «A» ed estende al principio attivo Irbesartan le limitazioni previste dalla predetta nota 73;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale Aprovel debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale APROVEL nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

28 cpr da 75 mg n. 033264019/E (in base 10) 0ZR4DM (in base 32);
56 cpr da 75 mg n. 033264021/E (in base 10) 0ZR4DP (in base 32);
98 cpr da 75 mg n. 033264033/E (in base 10) 0ZR4FI (in base 32);
28 cpr da 150 mg n. 033264045/E (in base 10) 0ZR4FF (in base 32);
56 cpr da 150 mg n. 033264058/E (in base 10) 0ZR4FU (in base 32);
98 cpr da 150 mg n. 033264060/E (in base 10) 0ZR4FW (in base 32);
28 cpr da 300 mg n. 033264072/E (in base 10) 0ZR4G8 (in base 32);
56 cpr da 300 mg n. 033264084/E (in base 10) 0ZR4GN (in base 32);
98 cpr da 300 mg n. 033264096/E (in base 10) 0ZR4HO (in base 32).

Titolare A.I.C.: Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb S.n.c. (Francia).

Art. 2.

La specialità medicinale APROVEL nelle confezioni:

28 compresse 150 mg n. 033264045/E (in base 10) 0ZR4FF (in base 32) è classificata in classe «A» con nota 73, citata in premessa, al prezzo ex factory di L. 32.500;

28 compresse 300 mg n. 033264072/E (in base 10) 0ZR4G8 (in base 32) è classificata in classe «A» con nota 73, al prezzo ex factory di L. 43.875.

Il prezzo della confezione da 300 mg dovrà essere rivisto entro 12 mesi qualora il suo fatturato dovesse superare il 15% del fatturato globale dell'Irbersartan.

Art. 3.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione per i farmaci autorizzati secondo la procedura europea centralizzata di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse e il seguente:

28 compresse 150 mg n. 033264045/E (in base 10) 0ZR4FF (in base 32), prezzo al pubblico L. 53.600;
28 compresse 300 mg n. 033264072/E (in base 10) 0ZR4G8 (in base 32), prezzo al pubblico L. 72.400.

Art. 4.

La specialità medicinale APROVEL nelle seguenti confezioni:

28 cpr da 75 mg; 56 cpr da 75 mg; 98 cpr da 75 mg; 56 cpr da 150 mg; 98 cpr da 150 mg; 56 cpr da 300 mg; 98 cpr da 300 mg;

e classificata in classe «C».

Art. 5.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 6.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Sanofi Winthrop S.p.A., rappresentante per l'Italia della società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 13 febbraio 1998

Il dirigente: De Rose

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aprovel 75 mg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 75 mg di irbesartan

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Da bianco a quasi bianco, biconvesse, di forma ovale con un cuore impresso su un lato ed il numero 2771 su l'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Aprovel alla dose di 150 una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg/die, il dosaggio di Aprovel puo essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi. In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Aprovel (vedi § 4.5).

Soggetti con insufficienza renale: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi.

Soggetti con volemia ridotta: la volemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di Aprovel.

Soggetti con insufficienza epatica: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica severa.

Pazienti anziani: sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non e necessario l'aggiustamento della dose.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di Aprovel nei bambini.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità verso ogni componente del prodotto (vedi § 6.1).
Gravidanza e allattamento (vedi § 4.6).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Riduzione della volemia: nei pazienti volume o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Aprovel.

Ipertensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, e trattati con farmaci che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Aprovel, un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Aprovel viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Aprovel a pazienti con trapianto renale recente.

Iperkaliemia: durante il trattamento con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone si può verificare iperkaliemia, specialmente nei pazienti con insufficienza renale e/o scompenso cardiaco. Nonostante ciò non sia documentato con Aprovel, si raccomanda, nei pazienti a rischio, un adeguato monitoraggio del potassio sierico (vedi § 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Aprovel non è raccomandato.

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. soggetti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che interessano tale sistema è stato associato alla comparsa di episodi di ipotensione acuta, azotemia elevata, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, questi effetti non sono stati documentati con Aprovel. Come per qualsiasi agente antipertensivo, un eccessivo calo della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può determinare un infarto miocardico o un ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque Aprovel e stato somministrato senza problemi in combinazione con altri farmaci antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Aprovel (vedi § 4.4).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza sull'uso di altri farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri farmaci che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio (vedi § 4.4).

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nonostante ciò non sia stato documentato con Aprovel, la possibilità di un effetto simile non può essere esclusa e si raccomanda, durante l'uso in associazione, un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Ulteriori informazioni sulle interazioni farmacologiche: in volontari sani maschi, la farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica dell'irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da *CYP*2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. E' improbabile che l'inibizione della glucuronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (*CYP*2C9 substrato) e nifedipina (*CYP*2C9 inibitore). In ogni caso, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica dell'irbesartan non e influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 quali la rifampicina sulla farmacocinetica dell'irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450 *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Aprovel è controindicato in gravidanza.
Sebbene non vi siano esperienze con Aprovel in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad ACE-Inibitori somministrati alle donne durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza e stata associata a lesioni o morte del feto.
Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, Aprovel non deve essere somministrato durante la gravidanza. Se durante la terapia si inizia una gravidanza, Aprovel deve essere sospeso appena possibile (vedi § 4.3).

Allattamento: Aprovel è controindicato durante l'allattamento. Non è noto se l'irbesartan venga escreto nel latte umano. Iirbesartan è escreto nel latte materno dei ratti (vedi § 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

L'influenza di irbesartan sull'abilità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata: ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è difficile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che vertigini o stanchezza possono occasionalmente verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati rilevati in corso di terapia con Aprovel sono solitamente lievi e transitori.

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con il farmaco è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo. Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono stati meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan che per quelli trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non e dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Gli eventi clinici avversi: attribuibili o meno alla terapia, verificatisi nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con Aprovel in studi controllati verso placebo, sono riportati nella tabella seguente

	% dei pazienti	
Evento avverso	**Irbesartan Monoterapia**	**Placebo**
	N = 1965	**N = 641**
Infezioni respiratorie[a]	18,4	18,6
Cefalea	12,3	16,7*
Dolore muscoloscheletrico[b]	7,3	8,4
Vertigini	4,9	5,0
Fatica	4,3	3,7
Diarrea	3,1	2,2
Tosse	2,8	2,7
Nausea/vomito	2,1	2,8
Trauma muscoloscheletrico	1,9*	0,5
Dolore toracico	1,8	1,7
Dispepsia/bruciore di stomaco	1,7	1,1
Edema	1,5	2,3
Dolore addominale	1,4	2,0
Rash	1,3	2,0
Tachicardia	1,2	0,9
Ansia/nervosismo	1,1	0,9
Infezioni delle vie urinarie (UTI)	1,1	1,4

[a] Include le infezioni delle vie respiratorie superiori, anormalità dei seni paranasali, influenza, faringite e rinite.
[b] Include dolore muscoloscheletrico e dolore muscoloscheletrico persistente e mialgia.
* Indica una differenza statisticamente significativa tra i gruppi ($p < 0,05$).

Gli eventi avversi si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con placebo e irbesartan ad eccezione della cefalea, del trauma muscoloscheletrico e dell'arrossamento. La cefalea si è verificata significativamente più spesso nel gruppo placebo. Traumi muscoloscheletrici di tipi e cause diversi si sono verificati con una incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan; tutti i traumi muscoloscheletrici riportati sono stati considerati dagli investigatori come non correlati all'irbesartan. Arrossamento si è verificato nello 0,6% dei pazienti trattati con irbesartan e in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La comparsa di arrossamento non è stata correlata con la dose, non si è associata ad altri eventi clinici e la relazione con la terapia con irbesartan è sconosciuta. In più di 5.500 soggetti trattati con irbesartan negli studi clinici non è mai stato riportato alcun caso di angioedema.

Negli studi clinici controllati non si sono verificati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri dei test di laboratorio. Sebbene un significativo incremento nei livelli plasmatici di creatininchinasi si sia verificato più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan (1,7% vs 0,7% nei pazienti trattati con placebo), nessuno di tali incrementi è stato classificato come grave, nessuno ha determinato l'interruzione del farmaco o è stato associato con eventi muscoloscheletrici clinicamente riscontrabili. Non è necessario alcun monitoraggio particolare dei parametri di laboratorio per i pazienti con ipertensione arteriosa essenziale che assumono Aprovel, quando la funzione renale è normale (vedi § 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenuti essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Aprovel. Il paziente dovrà essere strettamente monitorato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo.
Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09C A

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori di tipo AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II (AT_1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi II), un enzima che genera angiotensina II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa lasciando sostanzialmente inalterata la frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del farmaco), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente di valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24 ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% rispetto al corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva per 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di farmaco in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di Aprovel é evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del farmaco la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di Aprovel non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera notoriamente hanno una risposta inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es.: 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata e attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicuronoconiugazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glicuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene preferenzialmente ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima *CYP*2C9. L'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionaleÈ stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan e di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita ne' nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati.
Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicita d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte (≥ 500 mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstizile, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) furono indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del farmaco che comporta una diminuita perfusione renale. Inotre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti ≥ 250 mg/kg/die, nei macachi ≥ 10 mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non appare avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di Aprovel sono confezionate in astucci contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aprovel 150 mg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Da bianco a quasi bianco, biconvesse, di forma ovale con un cuore impresso su un lato ed il numero 2772 su l'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Aprovel alla dose di 150 una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg/die, il dosaggio di Aprovel puo essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi. In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Aprovel (vedi § 4.5).

Soggetti con insufficienza renale: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi.

Soggetti con volemia ridotta: la volemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di Aprovel.

Soggetti con insufficienza epatica: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica severa.

Pazienti anziani: sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non e necessario l'aggiustamento della dose.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di Aprovel nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso ogni componente del prodotto (vedi § 6.1).
Gravidanza e allattamento (vedi § 4.6).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Riduzione della volemia: nei pazienti volume o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Aprovel.

Ipertensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, e trattati con farmaci che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Aprovel, un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Aprovel viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Aprovel a pazienti con trapianto renale recente.

Iperkaliemia: durante il trattamento con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone si puo verificare iperkaliemia, specialmente nei pazienti con insufficienza renale e/o scompenso cardiaco. Nonostante ciò non sia documentato con Aprovel, si raccomanda, nei pazienti a rischio, un adeguato monitoraggio del potassio sierico (vedi § 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Aprovel non è raccomandato.

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. soggetti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che interessano tale sistema è stato associato alla comparsa di episodi di ipotensione acuta, azotemia elevata, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, questi effetti non sono stati documentati con Aprovel. Come per qualsiasi agente antipertensivo, un eccessivo calo della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può determinare un infarto miocardico o un ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque Aprovel e stato somministrato senza problemi in combinazione con altri farmaci antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Aprovel(vedi § 4.4).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza sull'uso di altri farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri farmaci che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio (vedi § 4.4).

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nonostante cio non sia stato documentato con Aprovel, la possibilità di un effetto simile non può essere esclusa e si raccomanda, durante l'uso in associazione, un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Ulteriori informazioni sulle interazioni farmacologiche: in volontari sani maschi, la farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica dell'irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da *CYP*2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. E' improbabile che l'inibizione della glucuronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (*CYP*2C9 substrato) e nifedipina (*CYP*2C9 inibitore). In ogni caso, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica dell'irbesartan non e influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 quali la rifampicina sulla farmacocinetica dell'irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450 *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Aprovel è controindicato in gravidanza.
Sebbene non vi siano esperienze con Aprovel in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad ACE-Inibitori somministrati alle donne durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza e stata associata a lesioni o morte del feto.
Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, Aprovel non deve essere somministrato durante la gravidanza. Se durante la terapia si inizia una gravidanza, Aprovel deve essere sospeso appena possibile (vedi § 4.3).

Allattamento: Aprovel è controindicato durante l'allattamento. Non è noto se l'irbesartan venga escreto nel latte umano. Iirbesartan è escreto nel latte materno dei ratti (vedi § 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

L'influenza di irbesartan sull'abilità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata; ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è difficile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che vertigini o stanchezza possono occasionalmente verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati rilevati in corso di terapia con Aprovel sono solitamente lievi e transitori.

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con il farmaco è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo. Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono stati meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan che per quelli trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non e dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Gli eventi clinici avversi: attribuibili o meno alla terapia, verificatisi nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con Aprovel in studi controllati verso placebo, sono riportati nella tabella seguente

Evento avverso	% dei pazienti Irbesartan Monoterapia N = 1965	Placebo N = 641
Infezioni respiratorie[a]	18,4	18,6
Cefalea	12,3	16,7*
Dolore muscoloscheletrico[b]	7,3	8,4
Vertigini	4,9	5,0
Fatica	4,3	3,7
Diarrea	3,1	2,2
Tosse	2,8	2,7
Nausea/vomito	2,1	2,8
Trauma muscoloscheletrico	1,9*	0,5
Dolore toracico	1,8	1,7
Dispepsia/bruciore di stomaco	1,7	1,1
Edema	1,5	2,3
Dolore addominale	1,4	2,0
Rash	1,3	2,0
Tachicardia	1,2	0,9
Ansia/nervosismo	1,1	0,9
Infezioni delle vie urinarie (UTI)	1,1	1,4

[a] Include le infezioni delle vie respiratorie superiori, anormalità dei seni paranasali, influenza, faringite e rinite.

[b] Include dolore muscoloscheletrico e dolore muscoloscheletrico persistente e mialgia.

* Indica una differenza statisticamente significativa tra i gruppi ($p < 0,05$).

Gli eventi avversi si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con placebo e irbesartan ad eccezione della cefalea, del trauma muscoloscheletrico e dell'arrossamento. La cefalea si è verificata significativamente più spesso nel gruppo placebo. Traumi muscoloscheletrici di tipi e cause diversi si sono verificati con una incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan: tutti i traumi muscoloscheletrici riportati sono stati considerati dagli investigatori come non correlati all'irbesartan. Arrossamento si è verificato nello 0,6% dei pazienti trattati con irbesartan e in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La comparsa di arrossamento non è stata correlata con la dose, non si è associata ad altri eventi clinici e la relazione con la terapia con irbesartan è sconosciuta. In più di 5.500 soggetti trattati con irbesartan negli studi clinici non è mai stato riportato alcun caso di angioedema.

Negli studi clinici controllati non si sono verificati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri dei test di laboratorio. Sebbene un significativo incremento nei livelli plasmatici di creatininchinasi si sia verificato più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan (1,7% vs 0,7% nei pazienti trattati con placebo), nessuno di tali incrementi è stato classificato come grave, nessuno ha determinato l'interruzione del farmaco o è stato associato con eventi muscoloscheletrici clinicamente riscontrabili. Non è necessario alcun monitoraggio particolare dei parametri di laboratorio per i pazienti con ipertensione arteriosa essenziale che assumono Aprovel, quando la funzione renale è normale (vedi § 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenuti essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Aprovel. Il paziente dovrà essere strettamente monitorato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo.
Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09C A

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori di tipo AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II (AT_1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi II), un enzima che genera angiotensina II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa lasciando sostanzialmente inalterata la frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del farmaco), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente di valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24 ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% rispetto al corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva per 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di farmaco in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di Aprovel e evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del farmaco la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di Aprovel non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera notoriamente hanno una risposta inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es.: 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata e attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicuronoconiugazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glicuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene preferenzialmente ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima *CYP*2C9. L'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionaleÈ stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan e di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita ne' nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati.
Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte (≥ 500 mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstizile, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) furono indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del farmaco che comporta una diminuita perfusione renale. Inotre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti ≥ 250 mg/kg/die, nei macachi ≥ 10 mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non appare avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di Aprovel sono confezionate in astucci contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aprovel 300 mg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Da bianco a quasi bianco, biconvesse, di forma ovale con un cuore impresso su un lato ed il numero 9101 su l'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La usuale dose iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Aprovel alla dose di 150 una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg/die, il dosaggio di Aprovel puo essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi. In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Aprovel (vedi § 4.5).

Soggetti con insufficienza renale: nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi.

Soggetti con volemia ridotta: la volemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di irbesartan.

Soggetti con insufficienza epatica: nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica severa.

Pazienti anziani: sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non e necessario l'aggiustamento della dose.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di Aprovel nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso ogni componente del prodotto (vedi § 6.1).
Gravidanza e allattamento (vedi § 4.6).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Riduzione della volemia: nei pazienti volume o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Aprovel.

Ipertensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, e trattati con farmaci che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Aprovel, un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando Aprovel viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Aprovel a pazienti con trapianto renale recente.

Iperkaliemia: durante il trattamento con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone si può verificare iperkaliemia, specialmente nei pazienti con insufficienza renale e/o scompenso cardiaco. Nonostante ciò non sia documentato con Aprovel, si raccomanda, nei pazienti a rischio, un adeguato monitoraggio del potassio sierico (vedi § 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Aprovel non è raccomandato.

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. soggetti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che interessano tale sistema è stato associato alla comparsa di episodi di ipotensione acuta, azotemia elevata, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, questi effetti non sono stati documentati con Aprovel. Come per qualsiasi agente antipertensivo, un eccessivo calo della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può determinare un infarto miocardico o un ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque Aprovel è stato somministrato senza problemi in combinazione con altri farmaci antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Aprovel (vedi § 4.4).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza sull'uso di altri farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri farmaci che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio (vedi § 4.4).

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Nonostante ciò non sia stato documentato con Aprovel, la possibilità di un effetto simile non può essere esclusa e si raccomanda, durante l'uso in associazione, un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Ulteriori informazioni sulle interazioni farmacologiche: in volontari sani maschi, la farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica dell'irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da *CYP*2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. E' improbabile che l'inibizione della glucuronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (*CYP*2C9 substrato) e nifedipina (*CYP*2C9 inibitore). In ogni caso, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica dell'irbesartan non e influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 quali la rifampicina sulla farmacocinetica dell'irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450 *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Aprovel è controindicato in gravidanza.
Sebbene non vi siano esperienze con Aprovel in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad ACE-Inibitori somministrati alle donne durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza e stata associata a lesioni o morte del feto.
Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, Aprovel non deve essere somministrato durante la gravidanza. Se durante la terapia si inizia una gravidanza, Aprovel deve essere sospeso appena possibile (vedi § 4.3).

Allattamento: Aprovel è controindicato durante l'allattamento. Non è noto se l'irbesartan venga escreto nel latte umano. Iirbesartan è escreto nel latte materno dei ratti (vedi § 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

L'influenza di irbesartan sull'abilità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata; ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è difficile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che vertigini o stanchezza possono occasionalmente verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati rilevati in corso di terapia con Aprovel sono solitamente lievi e transitori.

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con il farmaco è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo. Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono stati meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan che per quelli trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non e dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Gli eventi clinici avversi: attribuibili o meno alla terapia, verificatisi nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con Aprovel in studi controllati verso placebo, sono riportati nella tabella seguente

Evento avverso	% dei pazienti Irbesartan Monoterapia N = 1965	Placebo N = 641
Infezioni respiratorie[a]	18,4	18,6
Cefalea	12,3	16,7*
Dolore muscoloscheletrico[b]	7,3	8,4
Vertigini	4,9	5,0
Fatica	4,3	3,7
Diarrea	3,1	2,2
Tosse	2,8	2,7
Nausea/vomito	2,1	2,8
Trauma muscoloscheletrico	1,9*	0,5
Dolore toracico	1,8	1,7
Dispepsia/bruciore di stomaco	1,7	1,1
Edema	1,5	2,3
Dolore addominale	1,4	2,0
Rash	1,3	2,0
Tachicardia	1,2	0,9
Ansia/nervosismo	1,1	0,9
Infezioni delle vie urinarie (UTI)	1,1	1,4

[a] Include le infezioni delle vie respiratorie superiori, anormalità dei seni paranasali, influenza, faringite e rinite.
[b] Include dolore muscoloscheletrico e dolore muscoloscheletrico persistente e mialgia.
* Indica una differenza statisticamente significativa tra i gruppi ($p < 0.05$).

Gli eventi avversi si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con placebo e irbesartan ad eccezione della cefalea, del trauma muscoloscheletrico e dell'arrossamento. La cefalea si è verificata significativamente più spesso nel gruppo placebo. Traumi muscoloscheletrici di tipi e cause diversi si sono verificati con una incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan: tutti i traumi muscoloscheletrici riportati sono stati considerati dagli investigatori come non correlati all'irbesartan. Arrossamento si è verificato nello 0,6% dei pazienti trattati con irbesartan e in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La comparsa di arrossamento non è stata correlata con la dose, non si è associata ad altri eventi clinici e la relazione con la terapia con irbesartan è sconosciuta. In più di 5.500 soggetti trattati con irbesartan negli studi clinici non è mai stato riportato alcun caso di angioedema.

Negli studi clinici controllati non si sono verificati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri dei test di laboratorio. Sebbene un significativo incremento nei livelli plasmatici di creatininchinasi si sia verificato più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan (1,7% vs 0,7% nei pazienti trattati con placebo), nessuno di tali incrementi è stato classificato come grave, nessuno ha determinato l'interruzione del farmaco o è stato associato con eventi muscoloscheletrici clinicamente riscontrabili. Non è necessario alcun monitoraggio particolare dei parametri di laboratorio per i pazienti con ipertensione arteriosa essenziale che assumono Aprovel, quando la funzione renale è normale (vedi § 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenuti essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Aprovel. Il paziente dovrà essere strettamente monitorato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo.
Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09C A

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori di tipo AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II (AT_1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi II), un enzima che genera angiotensina II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa lasciando sostanzialmente inalterata la frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del farmaco), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente di valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo.

Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24 ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% rispetto al corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva per 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di farmaco in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di Aprovel è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del farmaco la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di Aprovel non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera notoriamente hanno una risposta inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es.: 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicuronoconiugazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glicuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene preferenzialmente ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima *CYP*2C9. L'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionaleE stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita ne' nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati.
Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non c'è evidenza di abnorme tossicita d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte (≥ 500 mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstizile, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) furono indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del farmaco che comporta una diminuita perfusione renale. Inotre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti ≥ 250 mg/kg/die, nei macachi ≥ 10 mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non appare avere rilevanza.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di Aprovel sono confezionate in astucci contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo
Sanofi Winthorp Industries, 1 rue de la Vierge, 33440, Ambares, Francia.
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 8 gennaio 1996 dall'Agence du Médicament (143-147 Boulevard Anatole France, 93200 Saint Denis).

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Testo confezionamento esterno

Aprovel 75 mg
Irbesartan

28 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 75 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Aprovel 75 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Aprovel 75 mg
Irbesartan

56 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 75 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Aprovel 75 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Aprovel 75 mg
Irbesartan

98 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 75 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Aprovel 75 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Aprovel 150 mg
Irbesartan

28 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 150 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Aprovel 150 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Aprovel 150 mg
Irbesartan

56 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 150 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Aprovel 150 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Aprovel 150 mg
Irbesartan

98 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 150 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Aprovel 150 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Aprovel 300 mg
Irbesartan

28 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 300 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso. leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Aprovel 300 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

- Aprovel 300 mg
Irbesartan

56 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 300 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Aprovel 300 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo confezionamento esterno

Aprovel 300 mg
Irbesartan

98 compresse

Per uso orale

Ogni compressa contiene: 300 mg di irbesartan sodico, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

Numero di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

Prima dell'uso, leggere attentamente il foglietto illustrativo

Tenere fuori della portata dei bambini

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

Conservare in luogo asciutto a temperatura inferiore ai 30 °C.

Testo riportato sul blister

Aprovel 300 mg
Irbesartan

Lotto numero:

Data di scadenza: mese/anno

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Aprovel da 75 mg compresse
Irbesartan

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Il suo medico ha prescritto questo medicinale per Lei. Non lo dia ad altre persone. Questo foglio contiene un riassunto delle informazioni riguardanti il suo medicinale. Se ha delle domande o desidera maggiori informazioni, chieda al suo medico o al farmacista. Conservi questo foglio, potrebbe aver bisogno di rileggerlo.

COMPOSIZIONE

Il principio attivo di Aprovel compresse è l'irbesartan. Ogni compressa contiene 75 di irbesartan.
Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Aprovel 75 mg compresse è disponibile in confezioni da 28, 56 e 98 compresse.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

Aprovel appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. L'angiotensina II e una sostanza prodotta dall'organismo che si lega ai recettori dei vasi sanguigni causandone la costrizione.
Ciò si traduce in un aumento della pressione arteriosa. Aprovel impedisce che l'angiotensina II si leghi a questi recettori, permettendo che i vasi sanguigni si dilatino e che la pressione sanguigna si riduca.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

PRODUTTORE

Sanofi Winthrop Industries, 1, rue de la Vierge, 33440 Ambares, Francia.

QUANDO DEVE ESSERE IMPIEGATO Aprovel

Aprovel viene usato per trattare livelli elevati di pressione arteriosa (ipertensione arteriosa).
Il suo medico curante le ha misurato la pressione arteriosa e l'ha trovata superiore ai limiti della norma rispetto alla sua età.
L'ipertensione, se non trattata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi quali il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi ciò può provocare infarto cardiaco, scompenso cardiaco, insufficienza renale, ictus cerebrale o cecità. Generalmente l'ipertensione non provoca altri sintomi prima che il danno si sia verificato. Quindi è necessario misurare la pressione arteriosa per verificare se è o no nei limiti della norma.
L'ipertensione arteriosa può essere trattata e controllata con farmaci come Aprovel. Il medico puo anche raccomandarle di modificare il suo stile di vita per far sì che la sua pressione arteriosa si riduca (perdendo peso, evitando di fumare, riducendo il consumo di alcoolici e riducendo il sale nella dieta). Potrebbe anche indicarle di praticare una regolare e moderata (non intensa) attività fisica come camminare e nuotare.

Aprovel NON DEVE ESSERE ASSUNTO

- **in caso di gravidanza accertata o presunta;**
- **in caso di previsione di gravidanza;**
- **in caso di allattamento al seno;**
- **in caso di allergia ad uno dei componenti (vedi "Composizione").**

Aprovel non deve essere somministrato ai bambini.

Se una delle condizioni sovraindicate si applica al suo caso, informi il suo medico o il farmacista e chieda il loro parere.

ULTERIORI INFORMAZIONI DA CONOSCERE PRIMA DELL'USO DI Aprovel

Ci sono alcune affezioni che Lei può avere o aver avuto che richiedono una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di Aprovel. Quindi prima di iniziare il trattamento con questo farmaco, è necessario che informi il suo medico qualora soffra di:
- frequenti episodi di vomito o diarrea;
- patologie renali;
- patologie cardiache

Qualora stia per subire un intervento chirurgico o ricevere anestetici è necessario che informi il medico di essere in terapia con Aprovel.

E POSSIBILE ASSUMERE Aprovel INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Lei deve aver informato il suo medico curante di tutti gli altri farmaci che sta prendendo, compresi quelli che non necessitano di prescrizione medica.
Aprovel di solito non interagisce con gli altri farmaci. A scopo precauzionale e tuttavia opportuno eseguire esami del sangue qualora lei stia assumendo integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio (come alcuni diuretici) o farmaci contenenti litio.

E POSSIBILE ASSUMERE Aprovel IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

Aprovel non deve essere assunto durante la gravidanza o durante l'allattamento al seno ("vedi Aprovel non deve essere assunto").

E POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO Aprovel?

E difficile che Aprovel influenzi la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi durante il trattamento per la cura della pressione arteriosa elevata vertigini o stanchezza. Se ciò si verificasse, deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO SI DEVE ASSUMERE Aprovel?

Le compresse devono essere assunte regolarmente come da istruzioni del medico. Il trattamento di solito inizia con 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa. L'effetto antipertensivo massimo del farmaco dovrebbe essere raggiunto 4 ÷ 6 settimane dopo l'inizio della terapia.
Il medico curante può decidere di impiegare dosi più basse, specialmente all'inizio del trattamento, in particolari pazienti come quelli in emodialisi, o in pazienti con più di 75 anni di età.

Aprovel può essere assunto lontano o in concomitanza con i pasti; si consiglia comunque di assumere il farmaco ogni giorno alla stessa ora con un po' d'acqua. Il trattamento deve essere continuato finché il medico curante lo ritiene necessario.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Qualora dimenticasse per una volta di assumere la sua compressa di Aprovel continui la terapia assumendo il giorno seguente la compressa come prescritto. In nessun caso dovrà raddoppiare la dose di farmaco per tentare di compensare una mancata assunzione.

SOVRADOSAGGIO

Se dovesse assumere per errore un numero eccessivo di compresse, o un bambino ne ingoiasse qualcuna, sarà necessario avvertire immediatamente il medico curante.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti i farmaci possono dare luogo a effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati rilevati con Aprovel sono in genere rari e comunque di natura temporanea. Sono generalmente lievi e normalmente non richiedono l'interruzione della terapia. In caso di insorgenza di qualsiasi altro effetto indesiderato, è necessario che informi immediatamente il medico curante o il farmacista e ne chieda il parere.

Negli studi clinici, solo danni minori, più verosimilmente correlati all'attività fisica (traumi muscolari o alle articolazioni), e in rare occasioni arrossamento, sono stati riportati più spesso da pazienti in terapia con Aprovel in confronto a pazienti che assumevano placebo (compresse di zucchero).
Non è sicuro che questi fossero dovuti al farmaco. Sintomi o sensazioni più spesso rilevati dai pazienti durante il trattamento con Aprovel o placebo includono: infezioni respiratorie (raffreddore ed influenza), dolore persistente e dolore (come mal di testa e dolore muscolare persistente) e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso da pazienti in terapia con Aprovel in confronto a pazienti che assumevano placebo.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI Aprovel?

Tenere tutti i farmaci fuori della portata dei bambini.

Le compresse di Aprovel devono essere conservate in luogo asciutto e a temperatura inferiore a 30 °C. Evitare quindi di tenere la confezione in prossimità di caloriferi, davanzali di finestra o in un luogo umido.
Il farmaco non deve mai essere utilizzato oltre la "Data di Scadenza" chiaramente indicata sia sulla confezione che sul blister. Estrarre le compresse dal blister soltanto al momento di utilizzarle.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi ulteriore informazione riguardo a questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België

SANOFI WINTHROP N.V.
Dobbelenberg
5, avenue de la Métrologie
B-1130 Bruxelles, Belgique
Tel.: +32 2 240 06 30
Fax : +32 2 240 07 50

France

SANOFI WINTHROP
9, rue du Président Allende
94256 Gentilly Cédex,Ranska
Tel. : +33 1 41.24.60.00
Fax : +33 1 41.24.63.00

Österreich

SANOFI WINTHROP Ges.mbH
Koppstrasse 116
A-1160 Wien, Österreich
Tel.: +43 1 495 02 00 0
Fax : +43 1 495 02 00 55

Danmark

SANOFI WINTHROP A/S
Naverland 2
DK 2600 Glostrup,
Danmark
Tel. : +45 43 46 63 01
Fax : +45 43 46 63 90

Ireland

SANOFI WINTHROP IRELAND
Belgard Road
Tallaght - Dublin 24, Ireland
Tel. : +353 44 1 462 18 53
Fax : +353 44 1 462 18 55

Portugal

SANOFI WINTHROP
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Apartado 4
2775 Carcavelos
Tel.: +351 1 445 88 00
Fax : +351 1 445 88 08

Deutschland

SANOFI WINTHROP GmbH
Augustenstrasse 10
D-80333 München,
Deutschland
Tel.: +49 89 52 39 50
Fax : +49 89 52 39 52 88

Italia

SANOFI WINTHROP Spa
Via G.B. Piranesi, 38
20137 Milano, Italia
Tel.: +39 2 739 41
Fax : +39 2 761 10 389

Suomi

OY SANOFI WINTHROP Ab
Ruoholahdenkatu 14
FIN-00180 Helsinki, Suomi
Tel. : +358 9 208 33 19 73
Fax : +358 9 207 33 19 738

ΕΛΛΑΔΑ

SANOFI WINTHROP A.E.
1° χλμ λεωφ. Παιανίας - Μαρκοπούλου
190 02 Παιανία Αττικής
Τηλ.: +30 1 664 31 71
Fax: +30 1 664 47 01

Luxembourg

voir Belgique
siehe Belgien

Sverige

SANOFI WINTHROP AB
Pyramidvägen 2B
Box 1403
171-27 Solna, Sverige
Tel.: +46 8 705 94 10
Fax : +46 8 730 41 92

España

SANOFI PHARMA S.A.
Edificio Marina Village
Avenida Litoral, 12-14,5°
Planta
08005 - Barcelona, España
Tel.: +34 3 485 94 00
Fax : +34 3 485 95 00

Nederland

SANOFI WINTHROP V.O.F.
Govert van Wijnkade, 48
3144 EG Maassluis, Nederland
Tel.: +31 10 593 12 11
Fax : +31 10 593 12 00

United Kingdom

SANOFI WINTHROP Ltd.
One Onslow Street
Guilford Surrey GU1 4YS,
United Kingdom
Tel. : +44 1 483 505 515
Fax : +44 1 483 35 432

Aprovel da 150 mg compresse
Irbesartan

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Il suo medico ha prescritto questo medicinale per Lei. Non lo dia ad altre persone. Questo foglio contiene un riassunto delle informazioni riguardanti il suo medicinale. Se ha delle domande o desidera maggiori informazioni, chieda al suo medico o al farmacista. Conservi questo foglio, potrebbe aver bisogno di rileggerlo.

COMPOSIZIONE

Il principio attivo di Aprovel compresse è l'irbesartan. Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan.
Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Aprovel 150 mg compresse è disponibile in confezioni da 28, 56 e 98 compresse.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

Aprovel appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. L'angiotensina II e una sostanza prodotta dall'organismo che si lega ai recettori dei vasi sanguigni causandone la costrizione.
Ciò si traduce in un aumento della pressione arteriosa. Aprovel impedisce che l'angiotensina II si leghi a questi recettori, permettendo che i vasi sanguigni si dilatino e che la pressione sanguigna si riduca.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

PRODUTTORE

Sanofi Winthrop Industries, 1, rue de la Vierge. 33440 Ambares, Francia.

QUANDO DEVE ESSERE IMPIEGATO Aprovel

Aprovel viene usato per trattare livelli elevati di pressione arteriosa (ipertensione arteriosa).
Il suo medico curante le ha misurato la pressione arteriosa e l'ha trovata superiore ai limiti della norma rispetto alla sua età.
L'ipertensione, se non trattata, può danneggiare i vasi sanguigni in molti organi quali il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi ciò può provocare infarto cardiaco, scompenso cardiaco, insufficienza renale, ictus cerebrale o cecità. Generalmente l'ipertensione non provoca altri sintomi prima che il danno si sia verificato. Quindi è necessario misurare la pressione arteriosa per verificare se è o no nei limiti della norma.
L'ipertensione arteriosa può essere trattata e controllata con farmaci come Aprovel. Il medico puo anche raccomandarle di modificare il suo stile di vita per far sì che la sua pressione arteriosa si riduca (perdendo peso, evitando di fumare, riducendo il consumo di alcoolici e riducendo il sale nella dieta). Potrebbe anche indicarle di praticare una regolare e moderata (non intensa) attività fisica come camminare e nuotare.

Aprovel NON DEVE ESSERE ASSUNTO

- in caso di gravidanza accertata o presunta;
- in caso di previsione di gravidanza;
- in caso di allattamento al seno;
- in caso di allergia ad uno dei componenti (vedi "Composizione").

Aprovel non deve essere somministrato ai bambini.

Se una delle condizioni sovraindicate si applica al suo caso, informi il suo medico o il farmacista e chieda il loro parere.

ULTERIORI INFORMAZIONI DA CONOSCERE PRIMA DELL'USO DI Aprovel

Ci sono alcune affezioni che Lei può avere o aver avuto che richiedono una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di Aprovel. Quindi prima di iniziare il trattamento con questo farmaco, è necessario che informi il suo medico qualora soffra di:
- frequenti episodi di vomito o diarrea;
- patologie renali;
- patologie cardiache

Qualora stia per subire un intervento chirurgico o ricevere anestetici è necessario che informi il medico di essere in terapia con Aprovel.

E POSSIBILE ASSUMERE Aprovel INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Lei deve aver informato il suo medico curante di tutti gli altri farmaci che sta prendendo, compresi quelli che non necessitano di prescrizione medica.
Aprovel di solito non interagisce con gli altri farmaci. A scopo precauzionale e tuttavia opportuno eseguire esami del sangue qualora lei stia assumendo integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio (come alcuni diuretici) o farmaci contenenti litio.

E POSSIBILE ASSUMERE Aprovel IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

Aprovel non deve essere assunto durante la gravidanza o durante l'allattamento al seno ("vedi Aprovel non deve essere assunto").

E POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO Aprovel?

E difficile che Aprovel influenzi la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi durante il trattamento per la cura della pressione arteriosa elevata vertigini o stanchezza. Se ciò si verificasse, deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO SI DEVE ASSUMERE Aprovel?

Le compresse devono essere assunte regolarmente come da istruzioni del medico. Il trattamento di solito inizia con 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa. L'effetto antipertensivo massimo del farmaco dovrebbe essere raggiunto 4 - 6 settimane dopo l'inizio della terapia.
Il medico curante può decidere di impiegare dosi più basse, specialmente all'inizio del trattamento, in particolari pazienti come quelli in emodialisi, o in pazienti con più di 75 anni di età.

Aprovel può essere assunto lontano o in concomitanza con i pasti; si consiglia comunque di assumere il farmaco ogni giorno alla stessa ora con un po' d'acqua. Il trattamento deve essere continuato finché il medico curante lo ritiene necessario.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Qualora dimenticasse per una volta di assumere la sua compressa di Aprovel continui la terapia assumendo il giorno seguente la compressa come prescritto. In nessun caso dovrà raddoppiare la dose di farmaco per tentare di compensare una mancata assunzione.

SOVRADOSAGGIO

Se dovesse assumere per errore un numero eccessivo di compresse, o un bambino ne ingoiasse qualcuna, sarà necessario avvertire immediatamente il medico curante.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti i farmaci possono dare luogo a effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati rilevati con Aprovel sono in genere rari e comunque di natura temporanea. Sono generalmente lievi e normalmente non richiedono l'interruzione della terapia. In caso di insorgenza di qualsiasi altro effetto indesiderato, è necessario che informi immediatamente il medico curante o il farmacista e ne chieda il parere.

Negli studi clinici, solo danni minori, più verosimilmente correlati all'attività fisica (traumi muscolari o alle articolazioni), e in rare occasioni arrossamento, sono stati riportati più spesso da pazienti in terapia con Aprovel in confronto a pazienti che assumevano placebo (compresse di zucchero).
Non è sicuro che questi fossero dovuti al farmaco. Sintomi o sensazioni più spesso rilevati dai pazienti durante il trattamento con Aprovel o placebo includono: infezioni respiratorie (raffreddore ed influenza), dolore persistente e dolore (come mal di testa e dolore muscolare persistente) e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso da pazienti in terapia con Aprovel in confronto a pazienti che assumevano placebo.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI Aprovel?

Tenere tutti i farmaci fuori della portata dei bambini.

Le compresse di Aprovel devono essere conservate in luogo asciutto e a temperatura inferiore a 30 °C. Evitare quindi di tenere la confezione in prossimità di caloriferi, davanzali di finestra o in un luogo umido.
Il farmaco non deve mai essere utilizzato oltre la "Data di Scadenza" chiaramente indicata sia sulla confezione che sul blister. Estrarre le compresse dal blister soltanto al momento di utilizzarle.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi ulteriore informazione riguardo a questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België

SANOFI WINTHROP
N.V.
Dobbelenberg
5, avenue de la Métrologie
B-1130 Bruxelles, Belgique
Tel.: +32 2 240 06 30
Fax : +32 2 240 07 50

France

SANOFI WINTHROP
9, rue du Président Allende
94256 Gentilly Cédex.Ranska
Tel. : +33 1 41.24.60.00
Fax : +33 1 41.24.63.00

Österreich

SANOFI WINTHROP
Ges.mbH
Koppstrasse 116
A-1160 Wien. Osterreich
Tel.: +43 1 495 02 00 0
Fax : +43 1 495 02 00 55

Danmark

SANOFI WINTHROP
A/S
Naverland 2
DK 2600 Glostrup,
Danmark
Tel. : +45 43 46 63 01
Fax : +45 43 46 63 90

Ireland

SANOFI WINTHROP
IRELAND
Belgard Road
Tallaght - Dublin 24, Ireland
Tel. : +353 44 1 462 18 53
Fax : +353 44 1 462 18 55

Portugal

SANOFI WINTHROP
Produtos Farmacêuticos. Lda.
Apartado 4
2775 Carcavelos
Tel.: +351 1 445 88 00
Fax : +351 1 445 88 08

Deutschland

SANOFI WINTHROP
GmbH
Augustenstrasse 10
D-80333 München,
Deutschland
Tel.: +49 89 52 39 50
Fax : +49 89 52 39 52 88

Italia

SANOFI WINTHROP Spa
Via G.B. Piranesi, 38
20137 Milano, Italia
Tel.: +39 2 739 41
Fax : +39 2 761 10 389

Suomi

OY SANOFI WINTHROP
Ab
Ruoholahdenkatu 14
FIN-00180 Helsinki. Suomi
Tel. : +358 9 208 33 19 73
Fax : +358 9 207 33 19 738

ΕΛΛΑΔΑ

SANOFI WINTHROP
A.E.
1° χλμ λεωφ. Παιανίας -
Μαρκοπούλου
190 02 Παιανία Αττικής
Τηλ.: +30 1 664 31 71
Fax: +30 1 664 47 01

Luxembourg

voir Belgique
siehe Belgien

Sverige

SANOFI WINTHROP AB
Pyramidvagen 2B
Box 1403
171-27 Solna, Sverige
Tel.: +46 8 705 94 10
Fax : +46 8 730 4[illegible]92

España

SANOFI PHARMA S.A.
Edificio Marina Village
Avenida Litoral, 12-14,5°
Planta
08005 - Barcelona, España
Tel.: +34 3 485 94 00
Fax : +34 3 485 95 00

Nederland

SANOFI WINTHROP
V.O.F.
Govert van Wijnkade, 48
3144 EG Maassluis, Nederland
Tel.: +31 10 593 12 11
Fax : +31 10 593 12 00

United Kingdom

SANOFI WINTHROP Ltd.
One Onslow Street
Guilford Surrey GU1 4YS,
United Kingdom
Tel. : +44 1 483 505 515
Fax : +44 1 483 35 432

Aprovel da 300 mg compresse
Irbesartan

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Il suo medico ha prescritto questo medicinale per Lei. Non lo dia ad altre persone. Questo foglio contiene un riassunto delle informazioni riguardanti il suo medicinale. Se ha delle domande o desidera maggiori informazioni, chieda al suo medico o al farmacista. Conservi questo foglio, potrebbe aver bisogno di rileggerlo.

COMPOSIZIONE

Il principio attivo di Aprovel compresse è l'irbesartan. Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan.
Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido silicico colloidale, amido di mais pregelatinizzato e poloxamer 188.

Aprovel 300 mg compresse è disponibile in confezioni da 28, 56 e 98 compresse.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

Aprovel appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. L'angiotensina II e una sostanza prodotta dall'organismo che si lega ai recettori dei vasi sanguigni causandone la costrizione.
Ciò si traduce in un aumento della pressione arteriosa. Aprovel impedisce che l'angiotensina II si leghi a questi recettori, permettendo che i vasi sanguigni si dilatino e che la pressione sanguigna si riduca.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf - 75008 Paris
Francia

PRODUTTORE

Sanofi Winthrop Industries, 1, rue de la Vierge, 33440 Ambares, Francia.

QUANDO DEVE ESSERE IMPIEGATO Aprovel

Aprovel viene usato per trattare livelli elevati di pressione arteriosa (ipertensione arteriosa).
Il suo medico curante le ha misurato la pressione arteriosa e l'ha trovata superiore ai limiti della norma rispetto alla sua età.
L'ipertensione, se non trattata, puo danneggiare i vasi sanguigni in molti organi quali il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi ciò può provocare infarto cardiaco, scompenso cardiaco, insufficienza renale, ictus cerebrale o cecità. Generalmente l'ipertensione non provoca altri sintomi prima che il danno si sia verificato. Quindi è necessario misurare la pressione arteriosa per verificare se è o no nei limiti della norma.
L'ipertensione arteriosa può essere trattata e controllata con farmaci come Aprovel. Il medico puo anche raccomandarle di modificare il suo stile di vita per far sì che la sua pressione arteriosa si riduca (perdendo peso, evitando di fumare, riducendo il consumo di alcoolici e riducendo il sale nella dieta). Potrebbe anche indicarle di praticare una regolare e moderata (non intensa) attività fisica come camminare e nuotare.

Aprovel NON DEVE ESSERE ASSUNTO

- in caso di gravidanza accertata o presunta;
- in caso di previsione di gravidanza;
- in caso di allattamento al seno;
- in caso di allergia ad uno dei componenti (vedi "Composizione").

Aprovel non deve essere somministrato ai bambini.

Se una delle condizioni sovraindicate si applica al suo caso, informi il suo medico o il farmacista e chieda il loro parere.

ULTERIORI INFORMAZIONI DA CONOSCERE PRIMA DELL'USO DI Aprovel

Ci sono alcune affezioni che Lei può avere o aver avuto che richiedono una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di Aprovel. Quindi prima di iniziare il trattamento con questo farmaco, è necessario che informi il suo medico qualora soffra di:
- frequenti episodi di vomito o diarrea;
- patologie renali;
- patologie cardiache

Qualora stia per subire un intervento chirurgico o ricevere anestetici è necessario che informi il medico di essere in terapia con Aprovel.

E POSSIBILE ASSUMERE Aprovel INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Lei deve aver informato il suo medico curante di tutti gli altri farmaci che sta prendendo, compresi quelli che non necessitano di prescrizione medica.
Aprovel di solito non interagisce con gli altri farmaci. A scopo precauzionale e tuttavia opportuno eseguire esami del sangue qualora lei stia assumendo integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio, farmaci risparmiatori di potassio (come alcuni diuretici) o farmaci contenenti litio.

E POSSIBILE ASSUMERE Aprovel IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

Aprovel non deve essere assunto durante la gravidanza o durante l'allattamento al seno ("vedi Aprovel non deve essere assunto").

E POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO Aprovel?

E difficile che Aprovel influenzi la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi durante il trattamento per la cura della pressione arteriosa elevata vertigini o stanchezza. Se ciò si verificasse, deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO SI DEVE ASSUMERE Aprovel?

Le compresse devono essere assunte regolarmente come da istruzioni del medico. Il trattamento di solito inizia con 150 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere incrementato a 300 mg una volta al giorno a seconda della riduzione dei livelli della pressione arteriosa. L'effetto antipertensivo massimo del farmaco dovrebbe essere raggiunto 4 - 6 settimane dopo l'inizio della terapia.
Il medico curante può decidere di impiegare dosi più basse, specialmente all'inizio del trattamento, in particolari pazienti come quelli in emodialisi, o in pazienti con più di 75 anni di età.

Aprovel può essere assunto lontano o in concomitanza con i pasti; si consiglia comunque di assumere il farmaco ogni giorno alla stessa ora con un po' d'acqua. Il trattamento deve essere continuato finché il medico curante lo ritiene necessario.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Qualora dimenticasse per una volta di assumere la sua compressa di Aprovel continui la terapia assumendo il giorno seguente la compressa come prescritto. In nessun caso dovrà raddoppiare la dose di farmaco per tentare di compensare una mancata assunzione.

SOVRADOSAGGIO

Se dovesse assumere per errore un numero eccessivo di compresse, o un bambino ne ingoiasse qualcuna, sarà necessario avvertire immediatamente il medico curante.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti i farmaci possono dare luogo a effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati rilevati con Aprovel sono in genere rari e comunque di natura temporanea. Sono generalmente lievi e normalmente non richiedono l'interruzione della terapia. In caso di insorgenza di qualsiasi altro effetto indesiderato, è necessario che informi immediatamente il medico curante o il farmacista e ne chieda il parere.

Negli studi clinici, solo danni minori, piu verosimilmente correlati all'attività fisica (traumi muscolari o alle articolazioni), e in rare occasioni arrossamento, sono stati riportati più spesso da pazienti in terapia con Aprovel in confronto a pazienti che assumevano placebo (compresse di zucchero).
Non è sicuro che questi fossero dovuti al farmaco. Sintomi o sensazioni più spesso rilevati dai pazienti durante il trattamento con Aprovel o placebo includono: infezioni respiratorie (raffreddore ed influenza), dolore persistente e dolore (come mal di testa e dolore muscolare persistente) e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso da pazienti in terapia con Aprovel in confronto a pazienti che assumevano placebo.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI Aprovel?

Tenere tutti i farmaci fuori della portata dei bambini.

Le compresse di Aprovel devono essere conservate in luogo asciutto e a temperatura inferiore a 30 °C. Evitare quindi di tenere la confezione in prossimità di caloriferi, davanzali di finestra o in un luogo umido.
Il farmaco non deve mai essere utilizzato oltre la "Data di Scadenza" chiaramente indicata sia sulla confezione che sul blister. Estrarre le compresse dal blister soltanto al momento di utilizzarle.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi ulteriore informazione riguardo a questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België

SANOFI WINTHROP N.V.
Dobbelenberg
5, avenue de la Métrologie
B-1130 Bruxelles, Belgique
Tel.: +32 2 240 06 30
Fax : +32 2 240 07 50

Danmark

SANOFI WINTHROP A/S
Naverland 2
DK 2600 Glostrup,
Danmark
Tel. : +45 43 46 63 01
Fax : +45 43 46 63 90

Deutschland

SANOFI WINTHROP GmbH
Augustenstrasse 10
D-80333 München,
Deutschland
Tel.: +49 89 52 39 50
Fax : +49 89 52 39 52 88

ΕΛΛΑΔΑ

SANOFI WINTHROP A.E.
1° χλμ λεωφ. Παιανίας - Μαρκοπούλου
190 02 Παιανία Αττικής
Τηλ.: +30 1 664 31 71
Fax: +30 1 664 47 01

España

SANOFI PHARMA S.A.
Edificio Marina Village
Avenida Litoral, 12-14,5°
Planta
08005 - Barcelona, España
Tel.: +34 3 485 94 00
Fax : +34 3 485 95 00

France

SANOFI WINTHROP
9, rue du Président Allende
94256 Gentilly Cédex,Ranska
Tel. : +33 1 41.24.60.00
Fax : +33 1 41.24.63.00

Ireland

SANOFI WINTHROP IRELAND
Belgard Road
Tallaght - Dublin 24, Ireland
Tel. : +353 44 1 462 18 53
Fax : +353 44 1 462 18 55

Italia

SANOFI WINTHROP Spa
Via G.B. Piranesi, 38
20137 Milano, Italia
Tel.: +39 2 739 41
Fax : +39 2 761 10 389

Luxembourg

voir Belgique
siehe Belgien

Nederland

SANOFI WINTHROP V.O.F.
Govert van Wijnkade, 48
3144 EG Maassluis, Nederland
Tel.: +31 10 593 12 11
Fax : +31 10 593 12 00

Osterreich

SANOFI WINTHROP Ges.mbH
Koppstrasse 116
A-1160 Wien, Österreich
Tel.: +43 1 495 02 00 0
Fax : +43 1 495 02 00 55

Portugal

SANOFI WINTHROP
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Apartado 4
2775 Carcavelos
Tel.: +351 1 445 88 00
Fax : +351 1 445 88 08

Suomi

OY SANOFI WINTHROP Ab
Ruoholahdenkatu 14
FIN-00180 Helsinki, Suomi
Tel. : +358 9 208 33 19 73
Fax : +358 9 207 33 19 738

Sverige

SANOFI WINTHROP AB
Pyramidvägen 2B
Box 1403
171-27 Solna, Sverige
Tel.: +46 8 705 94 10
Fax : +46 8 730 41 92

United Kingdom

SANOFI WINTHROP Ltd.
One Onslow Street
Guilford Surrey GU1 4YS,
United Kingdom
Tel. : +44 1 483 505 515
Fax : +44 1 483 35 432

98A1285

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(1651343) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.